32564 N.4

Lane Medical Library

Ueber

Suprarenininjektionen bei Kaninchen nebst Einleitung über Nebennierenveränderungen bei Arteriosklerose.

INAUGURAL-DISSERTATION

WELCHE

ZUR ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN UND CHIRURGIE

MIT ZUSTIMMUNG

DER MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

am 4. Dezember 1906

NEBST DEN BEIGEFÜGTEN THESEN

ÖFFENTLICH VERTEIDIGEN WIRD

DER VERFASSER

Josef Handelsman

aus Warschau (Russland).

OPPONENTEN:

Herr cand. med. Julian Aizner.
Herr Dr. phil. Arnold Eisenman, cand. med.
Herr cand. med. Ludwig Hirszfeld.

Berlin.

Druck von E. Ebering, G. m. b. H.
Mittelstrasse 29.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Referent: Prof. Dr. Orth.

Sich einerseits auf die Eigenschaften der Nebennierenextrakte und zwar insbesondere des Adrenalin stützend, welche den artiellen Blutdruck steigern, andererseits aber auch die durch Kliniker häufig beobachteten Aortenatherome bei Individuen berücksichtigend, bei welchen der Blutdruck gesteigert ist, hat sich Josué im Jahre 1903 die Frage gestellt, ob es nicht möglich wäre, ein Aortenatherom experimentell durch Adrenalininjektionen hervorzubringen. Wie Josué die Versuche mit Adrenalininjektionen gemacht hat und wie weit es ihm gelungen ist, die Aortenveränderungen hervorzubringen, werde ich unten näher auseinandersetzen. Als Einleitung möchte ich eine andere Frage besprechen, welche ebenfalls durch Josué (12) gestellt war.

In seinen Arbeiten über Aortenerkrankungen nach Adrenalininjektionen entwickelt Josué die Ansicht, dass Adrenalin, ein Sekretionsprodukt der Nebennieren, spezifisch auf die Arterienwände wirkt. Darauf fragt er sich, ob die Nebennieren nicht bei der Atherombildung bei Menschen eine hervorragende Rolle spielen, d. h. ob nicht die Läsionen von Arterien oft mit der erhöhten Funktionstätigkeit der Nebennieren verbunden sind, bei welcher Adrenalin in grosser Quantität in die Zirkulation kommt. Danach könnte man also die Atherombildung als eine spezifische Autointoxikation erklären. Um sich von der Wahrheit seiner Hypothese zu überzeugen, hat Josué die Nebennieren von nur d r e i Menschen untersucht, welche ein Atherom der Aorta hatten, und folgendes gefunden: Hyperplasie der Zona glomerulosa, knotige Hyperplasie, schwammartige Umbildung von fast allen zelligen Schichten der Substantia corticalis, Vermehrung des

Pigments in der Zona reticularis. In der Medullarsubstanz konnte J. ausser Hypertrophie (?) nichts weiter feststellen. Nach seiner Ansicht zeigen aber im allgemeinen die Nebennieren ein Bild von Veränderungen, welche durch überangestrengte Arbeit dieses Organs hervorgerufen sind und welche J. „hyperépinéphrie“[1] nennt. Josué selbst muss zugeben, dass man natürlich die Ergebnisse von nur drei Versuchen nicht verallgemeinern könne.

Dass die Nebennieren einen Saft produzieren, der eine besondere Wirkung auf den tierischen Organismus ausübt, war schon seit 1879 bekannt, als Pellacani Nebennierenextrakt injiziert und nach der Injektion ähnliche Symptome wie bei der Nebennierenexstirpation beobachtet hatte. Seine Versuche wurden oftmals nachgeprüft und einige Forscher wie Cybulski und Szymonowicz (1895) waren der Meinung, dass der Tod des Tieres nach der Injektion nicht infolge der giftigen Wirkung der in der Nebenniere enthaltenen Substanz erfolgt, sondern infolge ihrer erregenden Wirkung auf das vasomotorische Zentrum und der dadurch hervorgerufenen Blutsteigerung; andere aber gelangten zu der Ansicht, dass der Nebennierenextrakt ausser der blutdrucksteigenden auch toxische Wirkung hat.[2]

Josué fügt also zu der bekannten Tatsache, dass die Nebennieren einen Saft produzieren, hinzu, dass der Saft eine

---

1. Wie J. erwähnt, haben schon im Jahre 1902 Brigard und Bernard (mit welchem gemeinsam er diese seine Arbeit geschrieben hat), beobachtet, dass bei reaktiv hervorgerufener Tätigkeit alle Zellen der Zona fasciculata der Nebennieren von Meerschweinchen das Aussehen von Spongiozyten annehmen, in derselben Schicht sieht man Kariomitose, Vermehrung des Pigments in der Zona reticularis u. dergl. mehr. Die Verfasser nannten diese Veränderungen „l'hyperépinéphrie“.

2. Die Literatur über die Wirkung von Nebennierenextrakten ist sehr umfangreich: in ziemlich vollständiger Weise hat sie S. Möller in seiner Arbeit: „Kritisch-experimentelle Beiträge zur Wirkung des Nebennierenextraktes (Adrenalin)“ Therapeut. M.-h (Nov./Dez. 1905, Jan./Febr. 1906) angegeben.

spezifische Wirkung auf den Organismus hat, dass er nämlich eine Arterienatheromatose hervorruft und als Beweis hierfür weisst er auf die Veränderungen in den Nebennieren bei Aortenatheromen von Menschen hin. Um sich zu überzeugen, ob die Veränderungen von Nebennieren tatsächlich, wie Josué es annimmt hervortreten und ob sie konstant bei jeder Arteriosklerose sind, wollte ein Warschauer Arzt Dr. Dunin im Jahre 1904 Untersuchungen anstellen, zu welchem Zwecke er mich gebeten hatte, ihm mehrere Nebennierenpräparate vorzubereiten. Wegen unvorhergesehener Umstände konntê ich die Arbeit zur rechten Zeit nicht fertig stellen, und habe sie erst jetzt teilweise beendet. Die von mir erhaltenen Resutate werde ich später vielleicht ausführlicher bearbeiten. Hier möchte ich nur in möglichst kurzer Form mikroskopische Veränderungen in Nebennieren mitteilen, welche von Leichen stammen, bei denen die Diagnose auf mehr oder weniger ausgesprochene Arteriosklerose lautete und auch von solchen, welche keine Arteriosklerose hatten.[1]) Im ganzen waren Nebennieren in 18 Fällen untersucht worden, davon dreimal von Individuen, die absolut keine Spur von Arteriosklerose hatten, nämlich zweimal von jugendlichen Individuen, einmal sogar wurden die Nebennieren eines 6-wöchentlichen Kindes untersucht. Von den weiteren 15 Fällen waren zwei solche, bei welchen die Arteriosklerose wenig ausgesprochen war, und zwar waren in einem Falle im Sektionprotokolle nur einige sklerotische Herde der Aorta verzeichnet und in den zweiten war die Abdominalaorta mässig sklerosiert; in beiden Fällen waren sämtliche anderen Körperarterien makroskopisch gesund. Fünfmal war Arteriosklerose allgemein, d. h. es waren nicht nur Aorta, sondern auch kleinere Gefässe, wie z. B. am häufigsten die

1. Ein Teil der Präparate habe ich im Warschauer pathologischen Institut mit Unterstützung von Prof. E. Przewoski und Prosektor Z. Dmochowski gemacht, den anderen Teil im hiesigen pathologischen Museum.

arteria renalis und arteriae coronariae cordis erkrankt. Aber diese Erkrankung in diesen fünf Fällen war nicht so vorgeschritten, wie in weiteren, in denen die Aorta meistens atheromatös verändert war oder fast alle Körperarterien sklerosiert waren. Um die mikroskopischen Veränderungen in den Nebennieren zu studieren habe ich jedesmal die Organe in Formalin fixiert, manchmal auch das eine in Formalin, das andere in Sublimat, Kaiserlingscher Lösung Nr. 1 oder Orths Formol-Müller-Lösung; eingebettet waren alle Präparate in Paraffin; die Färbung war verschieden (in jedem Falle aber wenigstens Häm.-Eos. Häm.-V-Giesson, Weigerts Elastica). — Das Gewicht der Nebennieren war ohne wesentlichen Unterschied in den Fällen mit oder ohne Arteriosklerose. Alle Nebennieren hatten ungefähr das Gewicht von 4 g. Eine Ausnahme bildeten die Nebennieren eines 6-wöchentlichen Kindes, welche klein waren und nur ca. 1150 mg wogen. Ausserdem sehen wir einmal in Fällen von starker Arteriosklerose ein Gewicht von 3 g und dann ein Gewicht von 3550 mg, andererseits in dem Fall ohne Arteriosklerose — 4710 mg. In zwei Fällen wog eine von den Nebennieren 10 g und über 10 g, aber es war dies infolge von Struma suprarenalis. Sonst wogen die Nebennieren nur in drei Fällen mehr als 5 g und zwar bis zu 7900 mg ohne nachweisbare Ursache. Aus diesen Zahlen darf man noch keine Schlüsse ziehen, weil erstens nur drei nicht sklerotische Fälle darunter waren, ausserdem in einem von diesen Fällen, wo die Nebennieren schwerer waren, eine Infektion vorhanden gewesen war (Pneumonia crouposa); wir können aber aus Arbeiten von Charrin et Langlois, R. Oppenheim und manchen anderen, welche die Nebennieren bei experimentell hervorgerufenen Infektionen von Tieren und auch bei Menschen, welche infolge von Infektionskrankheiten gestorben waren, untersucht haben, ersehen, dass diese Organe viel zunehmen können (Charrin et Langlois behaupten sogar, dass manchmal bei chroni-

schen Infektionen bei Meerschweinchen die Nebennieren 2 bis 3 mal die Normalgrösse übersteigen). Es ist also möglich, dass in diesem Falle die Nebenniere wegen der Infektionskrankheit mehr wiegt und deswegen ihr Gewicht hier nicht berücksichtigt werden kann. Zweitens schwanken aber auch in sklerotischen Fällen die Gewichtzahlen von 33 g bis 7900 g (die zwei Strumata sind nicht berücksichtigt), infolge dessen muss man annehmen, dass hier ausser der Arteriosklerose noch eine andere Ursache vorhanden ist, wegen welcher die Nebennieren so viel an Gewicht zugenommen haben.

Makroskopisch zeigten die Nebennieren keine Besonderheiten (ausser bei den Strumafällen).

Was die mikroskopischen Veränderungen betrifft, so sehen wir zuerst, dass in fast allen Fällen eine Hyperaemie vorhanden ist. Diese Hyperaemie kann mehr oder weniger ausgesprochen sein und sie kann sich entweder nur auf die substantia medullaris beschränken, oder sich auch über die anderen Schichten verbreiten und ich glaube annehmen zu können, dass diese Hyperaemie mit Arteriosklerose in irgend welchem Zusammenhang steht; denn wenn wir sie auch in nicht sklerotischen Fällen und in Fällen mit wenig ausgesprochener Arteriosklerose beobachten, so sehen wir dort, dass andere Ursachen es sind, welche die Hyperaemie hervorrufen (z. B. Pneumonie). Als zweite Erscheinung kann man stets glatte Muskelbündel beobachten. Dieser Befund ist sehr charakteristisch: Die Muskelfasern bei normalem Zustande sind sehr dünn und in kleiner Zahl vorhanden (s. Köllicker, Stöhr), was wir in unseren Präparaten ebenfalls konstatieren konnten. Im Falle des 6-wöchentlichen Kindes konnten wir im ganzen Präparat nur ein paar ganz dünne Muskelbündelchen finden, die ganz dicht neben der Gefässwand gelegen waren. Denselben Befund zeigte ein nichtsklerotischer Fall, wo man nur mit grosser Mühe einige Muskelbündel finden konnte, im zweiten nichtsklero-

tischen Falle fanden sich zwar ein wenig mehr Muskeln, sie waren aber auch ganz dünn und vereinzelt. Dagegen war in allen anderen Fällen die glatte Muskulatur sehr stark entwickelt; diese Muskeln liegen hauptsächlich um die Gefässwand herum, ziehen sich aber manchmal zwischen zwei Gefässen durch die substantia medullaris hindurch. Ich muss noch bemerken, dass in den Fällen, wo die Arteriosklerose sich nicht nur auf die Aorta beschränkt, sondern, wo auch mittlere Arterien von der Krankheit ergriffen sind, die Muskeln besser entwickelt sind, so finden wir z. B. in den Fällen, wo die Arterien normal sind, die Aorta aber erkrankt ist, die Muskeln sehr zart. Dagegen haben sie sich z. B. im Falle, wo die sämtlichen Körperarterien durch die Erkrankung ergriffen waren, besondes gut entwickelt. Was für eine Ursache die stärkere Entwickelung der glatten Muskeln in Nebennieren bei Arteriosklerotikern bedingt, kann man nicht mit Bestimmtheit sagen; dass aber der Befund nicht etwa nur senilen Individuen eigentümlich sei, wie man es glauben könnte (weil die meisten Präparate Leichen älterer Individuen entnommen sind) das scheint die Tatsache zu zeigen, dass auch bei einem 35 jährigen Arteriosklerotiker sehr gut entwickelte glatte Muskeln vorhanden waren. Eine weitere Veränderung, welche wir bei Arteriosklerose in Nebennieren finden, ist Verdickung der Kapsel. Von 18 Fällen war nur 5 mal die Kapsel normal oder verdünnt, davon 3 mal in nicht sklerotischen Fällen und 2 mal in sklerotischen. In einem Falle lag die Schuld der Kapselverdünnung in einer sehr beträchtlichen Struma suprarenalis.

In der Mehrzahl der Fälle wächst das Bindegewebe aus der verdickten Kapsel in Form von manchmal sehr breiten bindegewebigen Strängen in die Nebenniere hinein und bewirkt Einziehungen und Ausbuchtungen auf dem Nebennierenrande.

Von den Entartungsprozessen findet sich dreimal hyaline

Degeneration in der Rinde bei Individuen mit besonders verbreiteter Arteriosklerose; und es ist nicht unwahrscheinlich, dass diese Degeneration mit sklerotischen Prozessen in den Gefässen im Zusammenhang steht. Eine sehr häufige Erscheinung ist auch die Vermehrung des Pigments, das nicht nur in der sogen. Zona pigmentosa Virchowii, sondern auch manchmal in anderen Zonen sich fand; in einem Falle konnte man sogar pigmenthaltige Zellen in der substantia medullaris feststellen. Endlich fanden wir fast immer kleinzellige Herde; die Herde liegen hauptsächlich um die grösseren Gefässe herum — d. h. in der Substantia medullaris, aber nicht selten auch in der substantia corticalis.

Fassen wir das soeben Gesagte zusammen, so sehen wir, dass die Veränderungen in den Nebennieren bei Arteriosklerose nicht, wie Josué es meint, sich als Zustand von „l'hyperepinéphrie" darstellen, sondern als Folgezustände der Arterienkrankheit, so dass man, wenn man auch, seiner Beschreibung gemäss, Aortenatherome nach Adrenalininjektionen bekommen könnte (dies ist aber wie wir weiter sehen werden, nicht der Fall) doch nicht solche Ergebnisse mit der Hypersekretion der Nebennieren in Verbindung bringen könnte, wie Josué es will.

Der erste Forscher, welcher sich mit dauernden Adrenalininjektionen bei Kaninchen beschäftigt hatte, war Josué. Die Ergebnisse seiner Versuche wurden mit desto grösserem Interesse erwartet, als vorher schon viele andere Forscher vergeblich sich bemüht hatten, Veränderungen bei Tieren, welche menschlichen Arterienerkrankungen ähnlich wären, mit verschiedenen Methoden wie z. B.

mit Injektionen mit Bakterien, Toxinen und anderen Giften hervorzurufen. Einige Forscher vermochten nur in solchen Gefässen kleine Veränderungen zu konstatieren, welche gleichzeitig ein Trauma erlitten hatten; bisweilen waren die Läsionen einer atheromatösen Pustel ähnlich, niemals konnte man aber sklerotische Stellen auffinden. Erst Josué (11) vermochte am 14. Nov. 1903 in der Société de Biologie Arterienveränderungen bei Kaninchen zu demonstrieren, welche den menschlichen sehr ähnlich waren. — Seine Versuche hat er folgendermassen gemacht: er nahm mittelgrosse Kaninchen von ungefähr 2 Kilo Gewicht, injiziert wurden alle zwei Tage in die Ohrvenen 3 Tropfen von Adrenalin in Lösung 1:1000; nach der Injektion von 4 Tropfen erfolgte einige Male plötzlicher Tod des Kaninchens infolge von Oedema pulmonum acutum. Nach einer oder überhaupt wenigen Injektionen traten keine Veränderungen ein. Bei einem Kaninchen aber fand Josué schon nach 8 Injektionen in 5 Wochen ausser Herzdilatation eine Kalkablagerung in der Brustaorta von 1 cm Länge und 2 mm Breite. Aber die grössten Veränderungen konnte man bei einem Kaninchen sehen, das während 3 Monaten 20 Injektionen zu je 3 Tropfen bekommen hatte: eine Dilatation der rechten, Hypertrophie mit Dilatation des linken Herzens, ferner kleine Kalkablagerungen in der Bauchaorta und grössere in der Brustaorta, endlich ein kleines Aortenaneurysma, J. bezeichnet die Veränderungen als typische verkalkte atheromatöse Läsionen der Aorta. Jede veränderte Stelle, welche hart und brüchig war, zeigte in der Intima Kalkablagerung. Die verkalkten Stellen, welche meistens ganz klein waren, fügten sich manchmal auch zu einem Ganzen zusammen. Die subkutanen Injektionen haben, obwohl sie zahlreich und in grossen Dosen vorgenommen waren, keine Aorteveränderungen hervorgerufen. Ob man die nach den intravenösen Injektionen eingetretenen Veränderungen mit denen der Arterien bei Menschen vergleichen kann, und zwar mit wel-

chen Veränderungen, das erklärt Josué in seinen weiteren Arbeiten, (13, 14) nämlich sagt er: Unter dem Namen „Atherome“ versteht man chonische Läsionen grosser Arterien, welche sich durch gelbe Erhabenheiten im Innern der Gefässe charakterisieren, bisweilen kraterförmig, mit einer Art von Brei gefüllt. Bei mikroskopischen Untersuchungen findet man zellige Infiltrationen in tiefen Teilen des Endarteriums; die infiltrierten Stellen, aber auch die benachbarten verändern sich nach und nach atheromatös. Die Veränderungen finden sich hauptsächlich in der Intima, aber auch die tunica medica kann solche Läsionen aufweisen.

Bei „Arteriosklerose“ bestehen chronische Läsionen kleinerer Arterien, welche sich durch Verdickung der Gefässwand und, wie man aus dem mikroskopischen Bilde ersehen kann, eigentlich durch Sklerosierung der Intima charakterisieren. Auch die Media kann verdickt und sklerosiert sein. Man kann bei demselben Kranken Atheromatose der grossen und Arteriosklerose der kleinen Arterien antreffen; das kommt so oft vor, dass man sich statt der einen Bezeichnung der anderen bedient hat. Aber obwohl die beiden Prozesse so häufig gleichzeitig vorkommen, so ist doch der eine hauptsächlich degenerativer-nekrotischer, der andere entzündlicher produktiver Natur. H. Martin hat geglaubt im Jahre 1881, dass die atheromatösen Veränderungen der grossen Gefässe eine Folge der Arteriosklerose der vasa vasorum sind. Es sind aber noch verschiedene andere Kombinationen möglich, z. B. kann Atheromatose der Aorta und grossen Arterien vorliegen, während die kleinen Arterien vollständig intakt bleiben; andererseits können die kleinen Arterien sklerosiert sein, ohne dass man Atheromatose der grossen findet. Nach Zusammenfassung alles dessen fragt sich J., ob diese beiden Prozesse ausser dem Sitze auf den Gefässen noch etwas anderes Gemeinschaftliches haben. Bis zu jener Zeit konnte man auf experimentellem Wege bei Tieren keine Atheromatose erhalten, mit Ausnahme von wenigen Fällen (Gilbert

et Lion 1897). Bei seinen Versuchen konnte Josué feststellen, dass Atheromatose der Aorta bei seinen Kaninchen ganz und gar unabhängig von Veränderung der Vasa vasorum, welche vollständig gesund bleiben, sich herausgebildet hatte. Auch alle anderen Körperarterien, selbst in Herz, Nieren und Leber waren normal und unverändert. Aus solchen Ergebnissen zieht J. folgenden Schluss: „entgegen der allgemeinen Meinung, Atheromatose und Arteriosklerose sind zwei verschiedene Läsionen, eine unabhängig von der anderen . . . Haben Adrenalinjektionen in die Ohrvenen von Kaninchen immer Atheromatose hervorgerufen, ohne dass man eine Arteriosklerose sah . . . Man hat anscheinendes Zusammentreffen von Läsionen dieser zwei Arten in Fällen, welche man klinisch beobachtete; aber experimentelle Beobachtungen erlauben eine genaue wissenschaftliche Scheidung.“ Nach einer solchen Erklärung der Veränderungen in den Arterien nach Adrenalininjektionen stellte Josué weitere Hypothesen auf, die er bewiesen zu haben glaubt (12,14) nämlich über l'hyperepinéphrie“, die ich schon oben besprochen habe. Ferner sagt J., man könne annehmen, dass Adrenalin ein Toxin sei, welches im Blute zirkuliert und welches zu einer peripherischen Gefässverengerung beiträgt; es könnte also Atheromatose durch die blutdrucksteigernde Wirkung dieser Substanz hervorgerufen werden, wenn sie in grösserer Quantität produziert wird. Aber nach seinen Versuchen, in welchen das Adrenalin so schnelle Wirkung gezeigt hat, und auch beim Vergleich mit Versuch anderer Forscher, welche keine Atheromatose bekamen, obwohl sie den Blutdruck in verschiedener Weise steigerten, nimmt Josué an, dass Adrenalin ausser der blutdrucksteigernden Wirkung auch eine spezifisch toxische auf die Gefässwand hat und die beiden Faktoren zusammen genommen die Ursachen der Atherombildung sind.

Die Versuche über Arterienerkrankungen nach Nebennierenextraktinjektionen wiederholte nach Josué eine ganze Reihe von Forschern, unter denen die ersten K. Rzentkowski

und W. Erb (jun.) waren. Die Veröffentlichung ihrer Arbeiten geschah fast gleichzeitig.

K. Rzentkowski (21) beschreibt 4 Fälle, denen er Adrenalininjektionen in die Ohrvenen von Kaninchen mit folgendem Resultat gemacht hat: Hypertrophia cordis, calcificationes in der Media der Aorta, einmal Cirrhosis hepatis. Auf die Frage: „haben wir es wirklich mit einer Atheromatose zu tun", antwortete Rz. „Diese Frage kann ich auf Grund meiner bisherigen mikroskopischen Untersuchungen nicht absolut bejahend beantworten. Wir haben hier eher mit einer eigenartigen primären Calcification zu tun, welche von keiner kleinzelligen Infiltration der erkrankten Teile begleitet ist. Es ist eher eine „Calciticatio aortae localisata" und nicht eine „Atheromatosis aortae cum calcificatione secundaria . . . Eins ist aber schon heute sicher, dass dieser Prozess die Elastizität der Gefässe stark vermindert und zwar durch eine eigenartige Degeneration der elastischen Fasern."

Erb (jun.) hat auf dem Kongresse für innere Medizin in Leipzig im Jahre 1904 (3) in vorläufiger Mitteilung die Resultate von Adrenalininjektionen in die Ohrvenen bei Kaninchen vorgeführt, und zwar zeigten die Aorten der Tiere nach längerer Zeit (6 Wochen) diffuse buckelförmige Verdickungen oder kleine Ausbuchtungen, die verkalkt waren; bei noch längerer Dauer konnte E. ausser hochgradigen Veränderungen der Aorta auch Veränderungen sämtlicher Körperarterien und apoplektische Narben im Gehirn konstatieren und damals äusserte er sich dahin, dass die in den Arterien aufgetretenen Veränderungen der menschlichen Arteriosklerose ähnlich wären.

Aber in weiteren Arbeiten (4, 5) änderte er seine Meinung. Erb verbrauchte wie Josué Adrenalin in Lösung 1:1000; die kleinste Dose, welche er zu injizieren anfing war 0,1 ccm, dann hat er sie immer erhöht bis 0,3 ccm, in einem Falle sogar bis 1,0 ccm, sodass die gesamte Menge, welche injiziert war, sehr schwankte, im allgemeinen war

sie ungefähr 2,5 ccm, in einem Falle 5,6 ccm und einmal ist sie bis 18,0 ccm gestiegen. Die sofort eintretenden Veränderungen waren folgende: Der Blutdruck stieg von 80 auf 100 mm Hg. Einige Male erfolgte schon nach der ersten Einspritzung plötzlicher Tod. Im allgemeinen folgte nach einigen ersten Einspritzungen Dyspnoë und Apathie, nachher gewöhnten sich die Tiere (aber nicht alle) an die Injektionen. Das Körpergewicht fiel stets, aber Kachexie trat nicht ein. In einem Falle konnte man Lähmung der hinteren Körperhälfte diagnostizieren und zwar, wie man nachher fand, wegen Aneurysma dissecans der Aorta. Der Sektionsbefund zeigte sehr oft Oedem und manchmal haemorrhagische Infarkten in den Lungen, auch perivaskuläre Blutungen im adventitialen Bindegewebe der grösseren und mittleren Lymphgefässe; blutig seröser Erguss in der Bauch- und Brusthöhle, Hämorrhagien in den serösen Häuten, Blutüberfüllung im ganzen Venensystem. Hyperaemie der Nieren; bei einem Kaninchen in der Leber: Hämorrhagien, Nekrosen und Verfettung der Leberzellen, die Kapsel war fibrös verdickt und eingezogen; das Herz war oft schlaff, öfters aber war der linke Ventrikel kontrahiert, das rechte Herz jedoch mit Blut gefüllt und so prominent, dass sich eine Furche längs des septum ventriculorum bildete; was das Gehirn betrifft, so waren einmal apoplektische Narben und Blutungen in thalamus opticus vorhanden. Der wichtigste Befund wurde in der Aorta gefunden; die Veränderungen, welche regelmässig nach längerer Versuchdauer zum Vorschein kamen, nennt Erb, „spezifische Adrenalinerkrankungen". Die unaufgeschnittene Aorta zeigte mehrfache, (besonders im Brustteil) $^1/_4$ bis 1 cm lange unregelmässig begrenzte Erweiterungen, die nicht zirkulär das ganze Lumen umfassten — es sind dies Aneurysmen. Auch andere Veränderungen waren vorhanden, welche in weisslichen zarten Schüppchen bestehen, die wie kleine Kalksplitter der Intima aufliegen und in streifenförmigen Rauhigkeiten, die oft reihenweise zu-

sammenstehen. Einmal sollten auch Veränderungen schon nach einer Einspritzung vorhanden gewesen sein. Von den Körperarterien waren nur die Nierenarterien in einem Falle getroffen, also waren auch die Gehirnarterien nicht atheromatös verändert und E. nimmt das zurück, was er auf dem Kongress gesagt hat, nämlich, dass alle Körperarterien krank sind. Bei mikroskopischen Utersuchungen sah E., dass die Media verschmälert war; an Stelle der mit den elastischen Lamellen alternierenden Kernreihen, liegen kernlose, höchst unregelmässige, oft eckig begrenzte Schollen, die mehrfache Lücken zwischen sich lassen; diese Schollen erwiesen sich als nekrotisches, wahrscheinlich in Verkalkung begriffenes Gewebe. Die Intima ist wenig verändert, adventitia und vasa vasorum sind intakt. Die elastischen Lamellen verlaufen im Bereich des Herdes in den mittleren Schichten der Media vollständig gestreckt und liegen dichter als unter normalen Verhältnissen beisammen; man sieht kleine Degenerationserscheinungen; bei längerer Versuchszeit tritt Verkalkung ein; die Muskelzellen in den mittleren Schichten der Media sind auch verändert und zwar verschwinden vollständig ihre Kerne; in der äusseren und inneren Schicht der Media sieht man aber die Kerne in eigenartigem Degenerations-Zerfallprozess; die elastischen Lamellen sind zusammengedrückt. In den Nierenarterien sind die Veränderungen ähnlich. Die Veränderungen kommen in herdförmiger Weise in der Media vor. Ueber die Histopathogenese dieser Erkrankung äussert sich E. folgendermassen: „Die intravenösen Adrenalininjektionen führen zu einer meist herdförmigen Zerstörung der glatten Muskelzellen der Media mit rasch eintretender Verkalkung und charakteristischen Veränderungen an dene lastischen Gewebsbestandteilen. Daraus resultiert eine Verschmälerung und Elastizitätsabnahme der Media, die gefolgt ist von einer kompensatorischen aus neugebildeten elastischen Fasern, Muskel- und Endothelzellen bestehenden Verdickung der Intima. Schliesslich kommt es zur Entwick-

lung von multiplen, aneurysmatischen Ausbuchtungen der Gefässwand.“ Er betont, dass diese Arterienerkrankung zweifellos nicht mit menschlicher Arteriosklerose vermischt werden kann, es wäre aber immerhin möglich, dass sie ähnlich der bei Menschen vorkommenden Mediaverkalkung (Marchand, Mönckeberg) sei. Was die Ursachen der Adrenalinerkrankung der Aorta betrifft, sagt E., dass die Arterienerkrankungen durch eine direkte Giftwirkung auf die glatten Muskelzellen der Gefsswand hervorgerufen sind. Aehnliche Versuche auf Affen haben keine Resultate ergeben.

Unter den Versuchen späterer Forscher muss ich zuerst die von B. Fischer (7, 8) darstellen, weil sie am zahlreichsten und mit bedeutendstem Erfolg ausgeführt waren. Er hat die Versuche auf 100 Kaninchen, auch die Kontrollkaninchen inbegriffen, ausgeführt; die Einspritzungen begannen mit 0,2 ccm und wurden allmählich, sogar bis zu 2 ccm erhöht. Der Sektionsbefund zeigte oft Blutungen in den Lungen und in der Haut, einige Male waren Blutungen im Gehirn von verschiedener Grösse vorhanden, eine Blutung erreichte die Grösse eines Zehnpfennigstückes; in anderen Organen waren die Blutungen sehr selten. Hypertrophie und Dilatation des Herzens, bisweilen Myocarditis interstitialis, bisweilen auch Verkalkungen im Herzmuskel. Was die Aorta betrifft, so konnte man miskrokopisch schon Veränderungen feststellen, als makroskopisch noch keine sichtbar waren. Zuerst ist die Aorta ascendens und der Arcus aortae erkrankt, dann die Aorta abdominalis und ihre Aeste; nachher bildeten sich auf der Aorta kleinere und grössere Aneurysmen. Auf der aufgeschnittenen Aorta ist makroskopisch entweder ein vorspringendes Beet oder eine Aneurysma zu sehen. Mikroskopisch treten in den ersten Stadien Nekrosen der glatten Muskulatur der Gefässwand hervor, dann verlieren die elastischen Fasern ihre Elastizität, bald folgt die Verkalkung. Fettige Degeneration hat F. nie gesehen. Die verkalkten Stellen bleiben meist in der Mitte der Media, selten aber breiten sie

sich bis zur Intima aus. Einmal ist es bei F. vorgekommen, dass eine aufgeschnittene Aorta gleich nach der Aufschneidung sich mit der Intima ganz nach aussen umgedreht hat. Es war dies eine Folgeerscheinung dessen, dass die innere Hälfte der Media fast in ihrer ganzen Ausdehnung nekrotisch und verkalkt, die äussere aber intakt war. Die verkalkten Stellen sind gewöhnlich scharf abgegrenzt vom normalen Gewebe. In einem Falle fand F. Aneurysma dissecans; die Aneurysma reichte vom Arcus aortae bis zu den Nierenarterien meist zwischen dem mittleren und äusseren Drittel der Media, 4 cm langer Riss der Intima und der Media fand sich in der Aorta thoracica, mikroskopisch fand F. keine Verkalkung, aber ausgedehnte Nekrose der Media. Gewöhnlich bildet sich um die Nekrose früher oder später zellige Infiltration, endlich kommt es zur typischen Mesarteriitis mit Bildung von neuen Gefässen in der Intima. Dann verdickt sich auch die Intima.

Bei den der Kontrolle wegen vorgenommenen Einspritzungen mit anderen Mitteln, wie Milchsäure, Phosphorsäure, Chloralamid, Urannitrat und dergl. m. kamen ähnliche Veränderungen vor, obwohl nicht so regelmässig; auch bei verschiedenen kachektischen Kaninchen fand F. ähnliche Erscheinungen in der Aorta, und darum erblickte er eine genügende Stütze für seine Behauptung, „dass wir es bei der beschriebenen Erkrankung mit spezifischer Krankheit des Kaninchens zu tun haben, die wir wohl auf eine Giftwirkung zurückführen und auf Grund histologischen Befunden als „Arterionekrosse“ bezeichnen müssen.“ Bei Adrenalininjektionen vereinigen sich Giftwirkung mit Blutdrucksteigerung als schädigende Ursachen, Intraperitoneale und subkutane Einspritzungen sowie Versuche mit Hunden waren erfolglos.

Für denselben Wiesbadener Kongress f. inn. Medizin hat dasselbe Thema bearitet und nachher in vergrössertem Umfange im Arch. f. exper. Path. erörtert Külbs (15, 16), der den Kaninchen Injektionen von englischem Adrenalin und

von Höchster suprarenin (an der Wirkung war kein Unterschied zu sehen), 1) in die Venen, 2) in die Trachea, 3) subkutan gemacht hat. Bei der dritten Serie von Versuchen blieb das Gefässsystem normal. Bei den beiden ersten Serien waren die Ergebnisse die gleichen (nur bei der zweiten etwas geringer) und gänzlich wie bei Fischer. Um mich nicht zu wiederholen, will ich die Einzelheiten seiner Ergebnisse nicht aufführen, nur die Erscheinungen, welche bei Fischer nicht beschrieben sind. In zwei Fällen, nach der ersten Einspritzung, und in einigen anderen trat, nach einigen Einspritzungen, plötzlicher Tod ein begleitet von folgenden Erscheinungen. Alle vier Extremitäten entfielen in Krämpfe, blutiger Schaum entleerte sich aus der Nase und dem Maule, der Herzschlag sistierte. Mikroskopisch wurden degenerative Systemerkrankungen des Lendenmarks, speziell der Hinterstränge beobachtet. In der Aorta waren dieselben Veränderungen, wie Fischer sie beschrieben hat, aber auch auf den Aortenklappen; mikroskopisch sah K. ausser den bei F. erwähnten Veränderungen — noch Intima — Endothel-Vermehrungen geringen Grades. In den mittleren Arterien war die Media verdickt. In den Nebennieren fanden sich „bei einigen Tieren in der Rinde streifenförmige haemorrhagische Herde, in der Marksubstanz dunkle Erweichungsherde". Was die Aetiologie betrifft, so stimmt auch K. mit der Ansicht überein, dass Adrenalin 1) blutdrucksteigernd und 2) spezifisch-toxisch auf die Media wirkt.

Grössere Abhandlungen über die Adrenalinerkrankungen haben noch fast gleichzeitig Scheidemandel, Kurt Ziegler und Hedinger geschrieben; kleine Erwähnungen Frey, Ludwig Braun, Sturli, Mironescu, Koranyi, Loeper, Marini und Boveri. Es wäre nutzlos alle diese Versuche genau zu beschreiben; ich werde also nur die von allen diesen Autoren erzielten Endresultate möglichst kurz darstellen.

So fand Scheidemandel (22) grosse hämorrhagische

Infarkte in den Lungen, Hypertrophie des linken und Dilatation des rechten Herzens; einige Male fand S. in der Leber nekrotische Stellen, deren Ursache er in „Gefässverschlüssen und zwar durch arterielle Embolie aus den in beiden Fällen gleichzeitig vorhandenen Lungeninfarkten suchen“ wollten. In der Aorta sah Sch. makroskopisch auch Aneurysmen, kalkig inkrustierte Erhabenheiten usw.; mikroskopisch ist das Bild anders, wie bei den erwähnten Autoren: zuerst kommen Veränderungen in den elastischen Fasern zum Vorschein: 1) kleine Zerreissungen, 2) Auseinanderweichen und ein „korbgeflechtartige“ Auffaserung der elastischen Faserringe; 3) in den Anfangsstadien der elastischen Faserspannung zeigen die zwischen den elastischen Fasern gelegenen muskulösen Elemente nicht immer Abweichungen von dem normalen Zustand; nur mit zunehmender Desorganisation verfallen sie einer Degeneration, verblassen und degenerieren vacuolär. Das folgende 4) Stadium ist Verkalkung, welche auch mit Vorliebe in den mittleren Schichten der Media sitzt. Das aetiologische Moment dieser Erkrankung sieht Sch. nur in der blutdrucksteigernden Wirkung des Adrenalin.

K. Ziegler (23) charakterisiert die histologischen Veränderungen in der Aorta folgendermassen. Der Prozess beginnt mit einer „stichweise auftretenden Nekrose der Media“ gewöhnlich in ihrer mittleren Schicht, reicht aber nachher auch bis zur Intima und Adventitia; das Adventialgewebe ist“ gelockert, oedematös durchtränkt und von lymphozytenähnlichen freien Zellen durchsetzt“. Das zweite Stadium ist das Zusammenrücken der elastischen Fasern, an der erkrankten Stelle verlaufen die elastischen Fasern ganz gestrekt, dann kommt Kalksalzablagerung. Nach längerer Zeit gesellen sich reaktive entzündliche Veränderungen in der Nachbarschaft hinzu: „Einsprossen“ der Vasa vasorum, Heraustreten von Lympho- und Leukocyten aus diesen, auch Vorkommen von Riesenzellen. Zugleich beginnt das Bindegewebe zu wuchern.

Schliesslich entsteht ein narbenähnliches „von elastischen Fäserchen durchzogenes Gewebe mit kleinen Kalkeinschlüssen“. In der Intima tritt später auch ein Entzündungsprozess ein. Im Herzen waren ausser Hypertrophie auch Oedem, anaemische Infarkte, Lymphozyteninfiltration, Muskeldegeneration sichtbar, die Leber war in einem Falle scheinbar cirrhotisch. Bei der Aetiologie fügt Z. den vorher erwähnten Theorien noch zu, dass „man noch an einen nervösen Einfluss denken könnte, indem das Adrenalin auf die Gefässnerven wirkte“.

Hedinger (10) hat in der Aorta nach Adrenalininjektionen auch Nekrosen und Verkalkungen in der Media bekommen; „in den Nebennieren sind die Markzellen vielfach durch das Auftreten ziemlich grosser Vacuolen ausgezeichnet und zwar finden sich diese in dem Teil des Zelleib, der direkt an die Venen anstösst. Daneben sieht man spärlich teils rundliche, teils etwas unregelmässig gestaltete Zellen mit mittelgrossem bläschenförmigem Kern und auffallend dunkelbraunem ziemlich grobscholligem Pigment, das namentlich manchmal um die Kerne herum angehäuft ist.“ Die Nebennierenrinde zeigt nichts Besonderes. Hed. sieht die Ursache von Adrenalinerkrankungen hauptsächlich in der toxischen Wirkung des Präparats.

Um sich zu überzeugen, ob das Adrenalin auf die Gefässe toxisch oder blutdrucksteigernd wirkt, hat Ludwig Braun (2) in intravenösen Einspritzungen jedesmal Adrenalin zusammen mit Amylnitrit eingespritzt und bei diesem Versuch war die Blutdrucksteigerung aufgehoben; die Arterienveränderungen traten jedoch trotzdem ein.

Sturli (20) hat in die Venen von Kaninchen Methylamin-Acetobrenzkatechin, eine chemische dem Adrenalin sehr ähnliche Verbindung eingespritzt und die Gefässveränderungen waren die gleichen wie nach Adrenalininjektionen d. h. in der Media der Aorta.

Mironescu (19) hat die Injektionen mit Adrenalin und

blutdruckerniedrigendem Euphtalmin gemacht; er injizierte entweder beide Extrakte zusammen oder nur Adrenalin oder nur Euphtalmin und da, wo er Adrenalin und Euphtalmin zusammen injizierte, oder richtiger erst Euphtalmin und gleich nachher Adrenalin, bekam er starke Aortenverkalkungen; bei anderen Versuchen hat er keine Veränderungen bekommen. Insgesamt machte M. die Versuche an 6 Kaninchen, jedes Experiment an zwei. M. sagt: „Wir sind der Meinung, dass diese Veränderungen der Aorta bei Kaninchen die Folge einer direkten toxischen Wirkung des Adrenalins auf die Gefässwand sei und nur durch die Blutdruckschwankung unterstützt werde".

Korányi (24) machte seine Versuche an 23 Kaninchen, denen er in 11 Fällen Adrenalin und gleich nachher 2—3 cm 10 % Jodipin und in 12 Fällen Adrenalin allein einspritzte. Ein Teil der Kaninchen wurde nur mit Hafer gefüttert, der andere nur mit Rüben; die letzteren waren viel widerstandsfähiger, als die ersten. Das Resultat seiner Versuche war, dass er bei Injektionen bei Adrenalin plus Jodipin nur dreimal in der Aorta kleine Plaques gefunden hat; bei Injektionen von Adrenalin allein dagegen jedesmal.

Ganz dasselbe beobachtete Piero Boveri (1).

Die Arbeit von Marini (18) war mir unzugänglich und ich zitiere nach der Münch. med. Wochenschr. M. hat nach Adrenalininjektionen bei Kaninchen schwere Veränderungen in der Aorta gefunden und als Ursache nur Blutdrucksteigerung durch das Extrakt festgestellt. — Endlich müssen wir noch die Arbeit von M. Loeper (17) erwähnen, obwohl er nicht die Arterienveränderungen untersucht sondern hauptsächlich seine Aufmerksamkeit auf Nebennierenveränderungen nach Adrenalininjektionen gewendet hat. Er hat nämlich gefunden, dass das Organ, in welchem schon nach zwei Injektionen kleine Haemorrhagien sichtbar waren, nach längerer Versuchsdauer bei Vergrösserung einzelner Dosen

grosse Veränderungen zeigte. Die Nebenniere ist viél grösser als normal und man sieht, dass die Vergrösserung grösstenteils die Z. glomerulosa und Z. fasciculata betrifft, Hypertrophie dieses Organes kann bis zu 75—80 g Gewichtszunahme bei Kaninchen gehen.

Aus der Literaturübersicht über Arterienerkrankungen nach Nebennierenextraktinjektionen sehen wir, dass alle Autoren, mit Ausnahme von Josué die Erkrankung der Media der Aorta festgestellt haben. Aber die Erkrankung verlief bei den Versuchen der verschiedenen Forscher sehr verschieden. Die Technik der Injektionen war fast immer dieselbe, und zwar haben alle mit Ausnahme von Külbs, welcher intravenös und intratracheal mit Erfolg injiziert hat, mit Erfolg nur intravenöse Injektionen vorgenommen, speziell in die Ohrvenen. Zur Kontrolle hat man auch intraperitoneal und subkutan injiziert, aber das Resultat war negativ. Zur Injektion wurde am häufigsten das englische Nebennierenextraktpräparat-Adrenalin gebraucht, aber mit demselben guten Resultat hat man auch Höchster Suprarenin (Külbs) und Hämostasin (Hedinger) injiziert; Sturli hat sogar nicht den Extrakt, sondern eine chemische Verbindung Methylamino-Acetobrenzkatechin auch mit Erfolg injiziert. Die ersten Injektionen wurden immer mit ganz kleinen Dosen von ca. 0,1—0,2 ccm vorgenommen und anfangs jeden zweiten Tag wiederholt. Aber trotz einer solchen ganz vorsichtigen Ausführung der Injektionen trat mehrmals bei Versuchen verschiedener Forscher plötzlicher Tod der Kaninchen ein. Die Sektion nach dem Tode zeigte Oedema pulmonum acutum. Allmählich gewöhnen sich die Kaninchen an Adrenalininjektionen, sodass sie mit Leichtigkeit ganz grosse Dosen (bis zu 2,0 ccm) vertragen können. Fast immer magern die Kaninchen bei Versuchen stark ab.

Um sich über die Richtigkeit der fast einstimmig erzielten Resultate nach Nebennierenextraktinjektionen zu

überzeugen, habe ich dieselben nach ähnlichem Muster wie fast alle Autoren vorgenommen.

Die Einspritzungen habe ich technisch ganz ebenso wie meine Vorgänger vorgenommen, d. h. ich habe in allen Fällen, (mit Ausnahme von Nr. 7) in die Ohrvenen und zwar in die äusseren injiziert. Die Injektionsspritze war immer in Alkohol desinfiziert. Dem Kaninchen Nr. 7 habe ich in die Ohrvenen und auch intratracheal eingespritzt.

Der zu den Injektionen gebrauchte Extrakt war Höchster Suprareninum hydrochloricum (1 : 1000). Die verschiedenen gebrauchten Dosen werde ich in jedem einzelnen Falle angeben. Gewöhnlich kommt keine Entzündung an dem Ohr vor; bei meinen Untersuchungen ist sie nur einmal eingetreten. Gleich nach der Einspritzung zieht sich die Vene zusammen, was man manchmal sehr deutlich beobachten kann. Bei dem Kaninchen Nr. 7 waren nach längerer Versuchsdauer auf beiden Ohren die Venen nicht durchgängig (wahrscheinlich infolge Thrombose) geworden; aber nach einem Monat konnte man wieder in die Ohrvene injizieren. Alle Kaninchen wurden die ganze Versuchszeit gut mit Rüben und Hafer gefüttert.

Versuch Nr. I.

Kaninchen männlichen Geschlechts, Gewicht 2052 g. Bei der ersten Einspritzung war die Dosis 0,2 ccm. Sofort nach der Injektion konnte man beschleunigten Puls und Athmung beobachten; das Kaninchen rührt sich nur mit Mühe und ist wie betäubt; beim Gehen zieht es seine hinteren Extremitäten nach. In einer halben Stunde waren die erwähnten Symptome verschwunden. Am nächsten Tage habe ich wieder 0,2 ccm eingespritzt; gleich nach der Einspritzung wurde das Tier sehr unruhig, die Athmung wurde beschleunigt bis 200 in 1 Minute, die hinteren Extremitäten wurden gelähmt; nach 12 Minuten traten Krämpfe in allen

Extremitäten und Dyspnoë ein, endlich krepierte das Kaninchen mit Ausfluss blutigen Schaumes aus dem Munde.

Sektion: Das rechte Herz ist dilatiert, das linke stark kontrahiert, das ganze venöse System ist von Blut überfüllt. Die Lungen sind stark hyperämisch.

Mikroskopischer Befund. Das Herz ist hyperämisch. Lungen: Die Gefässe sind sehr erweitert; Alveolen und Bronchien sind erfüllt von roten Blutkörperchen (Diapedesis); an wenigen Stellen sieht man infarktähnliche Zusammenpressung des Blutes; Oedem. Die Nieren sind stark hyperämisch, die Venen ad maximum dilatiert; man sieht geringe Blutungen in den Glomeruluskapseln; auch zwischen Epithel und tunica propria findet man fleckweise einzelne Blutkörperchen. Die Leber ist stark hyperämisch; man sieht mehrere Stellen mit mehreren Riesenzellen, mit nekrotischen Parenchymzellen und gewuchertem Bindegewebe, was durch Coccidiosis hervorgerufen ist. In den Nebennieren sieht man Hyperaemie in der Rinde, stellenweise punktförmige Blutungen, die Venen sind stark dilatiert.

Versuch Nr. 2.

Kaninchen, weiblichen Geschlechts, Gewicht 2040 g. Diesem Kaninchen wurde wie dem vorigen zuerst 0,2 ccm eingespritzt, und sofort nach der Injektion traten ähnliche Erscheinungen ein, wie bei Kaninchen Nr. 1 nach der zweiten Injektion d. h. Beschleunigung der Athmung, des Pulses, Betäubung, nach 15 Minuten Lähmung der hinteren Extremitäten, Dyspnoë, endlich Krämpfe, welche eine halbe Minute dauerten und 20 Min. nach der Einspritzung krepierte das Kaninchen mit blutschaumigem Ausfluss aus dem Munde.

Sektion zeigte starke Hyperaemie in beiden Lungen, Dilatation des rechten und Kontraktion des linken Herzens und allgemeine venöse Blutüberfüllung. Eine mikroskopische Untersuchung wurde nicht vorgenommen.

Versuch No. 3.

Kaninchen, männlichen Geschlechts, Gewicht vor den Injektionen 1847 g.

Die erste Einspritzung wurde am 21. XII. 1905 mit 0,2 ccm in die Ohrvene gemacht. Die Erscheinungen, welche dieser Einspritzung folgten, waren dieselben wie bei den zwei ersten Kaninchen nach der ersten Einspritzung. Weil die Injektionen so stark wirkten, habe ich fernerhin nur jeden zweiten Tag eingespritzt und zwar eine kleinere Dosis; diese habe ich jedoch bei jeder folgenden Einspritzung wieder erhöht; so am 23. XII.—0,09 ccm, am 25. XII. 0,1 ccm usw. Am 2. Jan. war das Kaninchen schon ein wenig an die Suprarenininjektionen gewöhnt und konnte Dosen von 0,2 ccm mit grösserer Widerstandsfähigkeit als vorher kleinere Dosen vertragen. Deswegen habe ich die Einspritzungen wieder jeden Tag vorgenommen und zwar die Dosis noch weiter steigernd. So wurden schon am 10. I. — 0,4 ccm injiziert; aber nach dieser Einspritzung wurden die Erscheinungen wieder heftiger, gingen aber schnell vorüber. Am 2. Februar wurde nach einer Einspritzung von 0,7 ccm das Kaninchen plötzlich gelähmt; es trat vollständige Paraplegie der hinteren Extremitäten ein. Die Athmung wurde schwerer (Dyspnoë). Das Kaninchen konnte sich nicht rühren und wollte kein Futter an sich nehmen, am nächsten Tag wurde es tot aufgefunden. Es waren also in 44 Tagen zusammen 14,0 ccm Suprarenin in 38 einzelnen Injektionen eingespritzt worden. Während dieser Zeit wurde das Kaninchen dreimal gewogen; es wog vor Beginn der Einspritzungen (am 21. XII.) 1847 g, am 10. V. — 1850 g (also eine Zunahme von 3 g) am 29. I. — 1820 also im Verhältnis zur ersten Gewichtszahl eine Abnahme von 27 g.

Sektion zeigte folgendes:

Blutiger Erguss in beiden Brusthöhlen von ungefähr 50 ccm reinen Blutes und ein grosses Blutkoagulum in der rechten. Im Pericardium ebenfalls ein grosser Bluterguss, das Pericardium selbst stark oedematös. Die Lungen kol-

labiert, oedematös und hyperämisch. Das Herz vergrössert, schlaff, dilatiert. Alle anderen Organe stark hyperämisch. Besondere Veränderungen finden sich im Gehirn und in der Aorta.

Im ganzen Grossgehirn sieht man an verschiedenen Stellen zahlreiche kleine, kaum sichtbare bis $^1/_2$ cm grosse Blutungen. So sieht man im lobus parietalis an der rechten Seite zwischen der Rinde und der weissen Substanz eine 1 mm grosse Blutung, dann sieht man im lobus occipitalis beiderseits je eine alte Blutung (ca. $^1/_2$ cm) und einige ganz kleine frische Haemorrhagien; weiter befindet sich auch im Pons Varolii oberhalb der Aquaeductus Sylvii eine frische Blutung. Ferner sind auch noch kleinere, mikroskopisch kaum sichtbare Blutungen im lobus frontalis disseminiert vorhanden. Auf dem lobus parietalis oberhalb der Blutungen findet man ein grosses (ca. 2 cm) gelbes oedema. Die Arteria basilaris ist makroskopisch normal.

Was die Aorta betrifft, so ist die ganze Aorta ascendens, Arcus aortae, Aorta descendens und Aorta thoraca bis zu ihrer Mitte in einem Blutsack gehüllt. Die Bauchaorta ist 1 cm oberhalb des Diaphragma bis 3 cm unterhalb desselben ebenfalls in einen Blutsack gehüllt. Der Rest der Aorta, welcher sich unterhalb dieses Blutsackes befindet, ist verschmälert und die Arotenwand verdünnt. Nach Aufschneidung der Aorta sieht man folgendes Bild: Der untere Teil der Aorta descendens und der obere Teil der Aorta thoracica ist zerrissen; der Riss von ca. 2 cm Länge geht ungefähr $1^1/_2$ cm schräg von vorne unten nach hinten oben, macht dann eine Krümmung und verläuft weiter quer. Durchrissen ist die Intima und die Media bis zu ihren äusseren Schichten. Die Intima kann man mit Leichtigkeit loslösen. Die Ränder des schrägen Risses sind zackig, das querlaufenden dagegen ganz glatt. Durch diesen Riss ist Blut vom Lumen der Aorta in den Raum zwischen zwei Schichten der Media, stellenweise auch zwischen Media und Adventitia nach oben und nach

unten gedrungen. Das zweite Aneurysma dissecans, welches sich in der Bauchaorta befindet, verbindet sich mit dem Lumen der Aorta durch eine ganz kleine, stecknadelkopfgrosse Oeffnug, welche sich ungefähr an der Stelle befindet, wo die Aorta durch das Diaphragma geht. Der Raum zwischen zwei Schichten der Aorta, in welchen sich das Blut befindet, ist im oberen Aneurysma breiter, als im unteren; nämlich die Breite beträgt im unteren Aneurysma ungefähr 1 mm, während die des oberen Aneurysma ungefähr bis $1^1/_2$ cm ausmacht.

Die anderen Gefässe sind makroskopisch unverändert.

Mikroskopischer Befund. Die Lungen sind stark hyperämisch, oedematös und befinden sich im kollabierten Zustande. Der Herzmuskel ist sehr hyperämisch. Keine deutlichen Muskelveränderungen.

Die übrigen Organe sind hyperämisch und man findet in denselben einzelne kleine Haemorrhagien. In den Nebennieren beobachtet man Blutungen im Parenchym und in der Kapsel.

Was die Gehirnblutungen betrifft, so sieht man folgendes: Oberhalb des Aquaeductus Sylvii in den Vierhügel sah man ganz frische multiple, grössere und kleinere Blutungen ohne Pigmentbildung. Vereinzelte Blutkörperchen liegen auch im Gewebe zerstreut. Im lobus parietalis sieht man folgendes Bild: grosse pigmenthaltige, runde Kügelchen in der Runde, auch alte Blutkörperchen und einige Fettkörnchenzellen, Gliawucherung, Extravasation von Blut in die Rinde und etwas tiefer in die Substanz. Auch hier im lobus parietalis sind zwei haemorrhagische Herde vorhanden, zwischen welchen die Hirnsubstanz zu Grunde gegangen ist; an ihrer Stelle ist eine gliöse Neubildung getreten. Im lobus parietalis an der Basis sieht man dasselbe Bild, d. h. pigmenthaltige Kügelchen und Gliawucherungen.

Aus der Aorta wurden Teile von beiden Aneurysmen

und auch von den Stellen, welche von Aneurysmen frei waren, untersucht. In den letzteren konnte man nur sehr starke Streckung elastischer Fasern beobachten. In den beiden Aneurysmen waren die Bilder sehr ähnlich, man sah nämlich folgendes: Der Riss, welcher in den grösseren Aneurysma breiter ist, geht durch die Intima und fast die ganze Media; an manchen Stellen ist Blut zwischen zwei Mediaschichten zu sehen, an anderen wiederum zwischen Media und Adventitia; man kann auch solche Stellen finden, wo auch die Adventitia zerrissen ist; in der Adventitia findet man thrombotische Massen. Die elastischen Fasern in der Media laufen sehr gestreckt und in weiten Abständen; dort aber, wo Blut in grösseren Mengen hineingedrungen ist, sind die elastischen Fasern ganz unregelmässig zerrissen, oft sind auch die Fasern ganz kurz und dünn. Die Masse in dem aneurysmatischen Sacke sieht durch Häufchen roter und weisser Blutkörperchen und Plättchen feinkörnig aus, hier und da ist sie auch von dünnen elastischen Fäserchen und von fibrinösen Fäden durchzogen. In dieser Masse findet man polynukleäre eosinophile Zellen. Mehr nach aussen sieht man ganz reines Blut.

Versuch Nr. 4.

Kaninchen, männlichen Geschlechtes, Gewicht 1300 g. In der ersten Woche wurden die Injektionen jeden zweiten Tag gemacht und zwar die erste Einspritzung in einer Dosis von 0,05 ccm, jede folgende Dosis war um 0,05 ccm grösser. Die Folgeerscheinungen nach der ersten Einspritzung waren ganz dieselben und ebenso stark wie bei dem ersten Versuch. In der zweiten Woche wurden die Einspritzungen bereits jeden Tag vorgenommen; die höchste erreichte Dose war 0,2 ccm. Eines Tages wurde das Kaninchen in seinem Käfig tot aufgefunden ohne dass irgend welche charakteristischen Erscheinungen dem Tode vorhergegangen waren; das Kanin-

chen hatte in 20 Tagen zusammen 4,25 ccm Suprarenin injiziert bekommen.

Sektion: In der Pleura findet sich blutiger Erguss in kleinen Mengen. Beide Lungen sind kollabiert, oedematös und hyperämisch. Das Herz ist hypertrophisch und dilatiert. Die Nebennieren sind vergrössert. In der Leber finden sich Coccidien. Sämtliche Organe sind hyperämisch.

Mikroskopischer Befund: Die Lungen sind stellenweise kollabiert; überall enorme Hyperaemie, Blutungen in den Alveolen; die Lunge ist stellenweise emphysematös. In der Aorta sind die elastischen Fasern den mittleren und inneren Schichten der Media gestreckt, während die der äusseren normal verlaufen. In den Nieren finden sich vereinzelte Blutkörperchen in den Schlingen. Ausserdem sind alle Organe sehr stark hyperaemisch.

Versuch No. 5.

Kaninchen weiblichen Geschlechtes, Gewicht 1500 g. Die Einspritzungen wurden in derselben Weise wie bei Kaninchen No. 4 durchgeführt. Am 12. Tage wurde das Kaninchen ohne besondere Vorerscheinungen tot aufgefunden. Insgesamt war 1,7 ccm Suprarenin injiziert worden.

Sektion: Lungenkollaps; Herz stark kontrahiert; rechter Ventrikel dilatiert; alle Organe, besonders die Leber, stark hyperämisch.

Mikrokopischer Befund: In der Aorta, gleich unterhalb des Arcus verlaufen die elastischen Fasern der Media (besonders in der inneren Schicht) gestreckt. In den Lungen findet sich Hyperaemie mit Blutungen in den Alveolen; an manchen Stellen beobachtet man kollabierte Alveolen. Sämtliche Organe sind hyperämisch.

Versuch No. 6.

Ein Kaninchen, weiblichen Geschlechtes, krepierte schon

nach einer Einspritzung von 0,2 ccm, nach Verlauf von $3^1/_2$ Minute unter denselben Erscheinungen wie das Kaninchen No. 1.

Sektion: Hyperaemie und Oedem in beiden Lungen. Hyperaemie in allen Organen.

Mikroskopischer Befund: Die Lungen sind sehr stark hyperämisch, oedematös und kollabiert; stellenweise sieht man Blutungen in den Alvoelen. Alle Organe sind hyperämisch.

Versuch No. 7.

Kaninchen männlichen Geschlechtes, Gewicht 2020 g. Die erste Einspritzung wurde am 29. I. mit 0,05 ccm Suprarenin gemacht; aber auch eine so kleine Dose wirkte ziemlich heftig auf das Tier. Die Injektionen wurden weiter jeden zweiten Tag gemacht, und zwar in immer grösseren Dosen. Am 10. Febr. war die Dose 0,15 ccm und nach der Einspritzung trat nach etwa 3 Min. Paraplegie der hinteren Extremitäten auf; die Atmung wurde langsam und schwer, bald darauf sehr beschleunigt und oberflächlich; P = 180 in 1 Min. Nach einer halben Stunde kam das Tier zu sich, aber sein Aussehen war noch nicht ganz normal. Die nächste Einspritzung wurde erst 4 Tage später vorgenommen, um dem Tiere Zeit zur Erholung zu geben; und von dieser Zeit an fanden die Einspritzungen jeden Tag statt, aber nur mit geringer Erhöhung der Dosen. Am 24. II. wurden ungefähr 0,25 ccm eingespritzt und die Erscheinungen nach der Injektion waren identisch mit denen, welche zwei Wochen vorher eingetreten waren. Am 7. III. konnte in die Ohrvene nicht mehr injiziert werden, weil die Venen beider Ohren nicht durchgängig waren. Erst nach 10 Tagen nahm ich wieder Injektionen vor, aber wegen der Undurchgängikeit der Ohrenvenen intratracheal; so habe ich bis zum 1. IV. injiziert, anfänglich jeden zweiten Tag nachher wieder täglich. Am 10. April konnte man wieder in die Ohrvenen einspritzen. Die Dosen waren bereits schon sehr hoch; am 1. V. habe ich sogar

2,6 ccm eingespritzt ohne dass das Kaninchen in einen grossen Erregungszustand geriet. Am 3. V., also 94 Tage nach Anfang des Versuches wurde das Tier durch Chloroformieren getötet. Zusammen war 44 mal intravenös ca. 19,3 ccm und 22 mal intratracheal — ca. 4,0 ccm injiziert worden. Das Tier wog am Anfang der Versuche d. h. am 29. I. - - 2020 g, am 19. II. — 2070 g und am 4. IV. — 2500 g; im Ganzen hat es also 480 g zugenommen.

Sektion: Das Herz ist schlaff und dilatiert. Die Lungen sind kollabiert, hyperämisch. Die Nebennieren sind gross und hyperämisch. In der Leber sieht man kleine Coccidienherde. Die Aorta ist augenscheinlich erweitert.

Mikroskopischer Befund: In der Aorta sind die elastischen Fasern der Media sehr gestreckt, in den anderen Organen Hyperaemie, in den Nebennieren sehr starke Hyperaemie. In der Leber Bindegewebswucherung und Nekrosen von Leberzellen. In den Malpighischen Körperchen der Nieren finden sich einzelne punktförmige Blutungen.

Versuch No. 8.

Kaninchen, weiblichen Geschlechtes, Gewicht 1850 g. Die Injektionen, welche mit einer Dose von 0,05 ccm anfingen, habe ich in den ersten 16 Tagen an jedem zweiten Tage gemacht, nachher aber täglich. Die Dose stieg sehr langsam, so dass sie am 38. Tage erst 0,4 ccm betrug; trotzdem starb das Tier nach dieser Injektion doch plötzlich unter Krämpfen, aber ohne schaumigblutigen Ausfluss aus dem Maule. Vor dem Ende der Versuche wog das Tier 1990 g, hatte also 140 g zugenommen.

Sektion: Das Herz ist sehr vergrössert und hypertrophiert. In den teilweise kollabierten Lungen starke Hyperaemie. Das Lumen der Aorta ist erweitert und die Aortenwand verdünnt. Die Leber ist hyperaemisch, die Nebennieren sind gross.

Mikroskopischer Befund: In den Lungen Hyperaemie und kleine Blutungen in den Alveolen und Pigmentreste welche auf vorhergegangene Blutungen hindeuten. Herdweise sind Alveolen mit Blutkörperchen infarktähnlich gefüllt. Das Alveolarepithel ist desquamiert. Die elastischen Fasern in der Media der Aorta verlaufen sehr gestreckt, In der Kapsel der Nebennieren sieht man Blutungen; die Zellen der Zona corticalis sind vergrössert. In der Leber Bindegewebswucherungen (Coccidien), Nieren stark hyperaemisch.

Tabelle.

Nr.	Geschl.	Gewicht	Tage	Injektion	Dosen	Gesamte Menge	Aorta	Andere Organe.
1	m.	2052	2	2	je 0,2	0,4	—	Allgemeine Hyperaemie. Coccidien in der Leber. Blutungen in Nieren und Nebennieren. Blutungen, Oedem u. Infarkte in den Lungen. Hypertrophie des Herzmuskels.
2	w.	2042	1	1	0,2	0,2	—	Hypertrophie und Dilatation des Herzens. Allgemeine venöse Hyperaemie.
3	m.	1847 1820	44	38	v. 0,09 bis 8,7	14,0	Aneurysma dissecans.	Allgemeine Hyperaemie. Dilatatio cordis Oedema hyperaemia et collaps pulmonum. Blutiger Erguss in der Brusthöhle und am Pericardium. Blutungen im Gehirn und in den Nebennieren.
4	m.	1300	20	17	v. 0,1 bis 0,4	4,25	Streckung der elastisch. Fasern in der Media.	Collaps Hyperaemie und Oedem der Lungen. Blutiger Erguss in der Brusthöhle. Hypertrophia et dilatatio cordis. Coccidien in der Leber. Allgemeine Hyperaemie.
5	w.	1500	11	8	v. 0,1 b. 0,25	117	„	Allgemeine Hyperaemie. Hyperaemie, Blutungen u. Collaps der Lungen.
6	w.	?	1	1	0,2	0,2	—	Oedema pulmonum. Allgemeine Hyperaemie.
7	m.	2020 2500	94	66	v. 0,05 bis 2,6	19,3 u.4,0	Streck. d. elast. Fas. i. d. Media.	Starke Hyperaemie sämtlicher Organe. Dilatatio cordis. Coccidien in der Leber. Collapsus pulmonum.
8	w.	1850 1990	38	30	v. 0,05 bis 0,1	7,2	Verdünnung der Aortawand.	Hyperaemie und Blutungen in den Lungen, alle Organe sind stark hyperaemisch. In der Leber Coccidien. Hypertrophie der Nebennieren mit Hyperaemie und Blutungen. Hypertrophie et dilatatio cordis.

Die Ergebnisse meiner Versuche sind ganz verschieden, wie es übrigens bei allen Forschern der Fall gewesen ist. Bei meinen 8 Kaninchen habe ich niemals entweder Kalzifikation oder Nekrosen der Media der Aorta erhalten, was gerade charakteristisch sein sollte bei Injektionen von Nebennierenextraktpräparaten. Dagegen fand ich bei allen diesen Versuchen, wo die Injektionen längere Zeit dauerten, Streckung der elastischen Fasern in der Media der Aorta; und je längere Zeit die Versuche in Anspruch nahmen, desto mehr war die Streckung ausgesprochen. Auch andere, wie Erb, Scheidemandel, Ziegler beobachteten die Streckung, aber das war bei ihnen nur ein Nebenfund. Bei einem Kaninchen habe ich Aneurysma dissecans der Aorta beobachtet; aber obwohl auch Fischer und Erb einen ähnlichen Befund aufzuweisen hatten war bei mir dabei der Unterschied, dass ich mikroskopisch ausser Streckung und Zerreissung der elastischen Fasern nichts weiter konstatieren konnte, während diese Forscher ausserdem Nekrose der Media fanden.

Alle kleineren Arterien waren immer gesund und auch mikroskopisch konnte man keine Veränderung finden. Was diesen Punkt betrifft, so sind die Beschreibungen von verschiedenen Forschern oft widersprechend. So sagt z. B. Erb einmal, dass alle Körperarterien nach den Einspritzungen erkrankt sind (er hatte doch wohl das beobachten können, was er beschreibt), einige Zeit später nimmt er seine Behauptungen zurück und sagt, dass nur die Nierenarterien durch die Adrenalinerkrankung getroffen sind. Auch bei anderen Autoren finden wir keine sicheren Angaben über die Veränderungen der mittleren und kleineren Arterien.

Was die anderen Organe betrifft, so habe ich fast dasselbe beobachten können, wie die Mehrheit meiner Vorgänger, d. h. Hypertrophie und Dilatation des Herzens, allgemeine venöse Hyperaemie und Blutungen in verschiedenen Organen wie Lungen, Nieren, Nebennieren, sogar im Gehirn (was nur Erb und Fischer beschreiben). In den Lungen

konnte man in den Fällen, wo plötzlicher Tod eintrat, Oedema acutum diagnostizieren, ausserdem war in den Lungen einige Male Collaps beobachtet.

Besondere Aufmerksamkeit habe ich den Veränderungen in den Nebennieren geschenkt und ich habe bei längerer Dauer der Versuche augenscheinliche Hypertrophie dieser Organe beobachtet; Blutungen konnte man in einigen Fällen konstatieren, einmal waren die Blutungen sogar parenchymatös (aber hauptsächlich in der Kapsel). Ueber die Veränderungen in den Zellen kann ich noch nichts Sicheres sagen; im allgemeinen waren also meine Ergebnisse ähnlich denen von Külbs und Loeper. — Bei den Versuchen anderer Forscher magerten die Versuchstiere immer ab, manchmal trat auch eine Art von Kachexie ein. Bei mir war das durchaus nicht der Fall, zweimal sogar nahm, auch bei längerer Versuchsdauer (94 Tage) das Kaninchen zu, davon einmal sogar um 480 g.

Einige, wie Erb, Rzentkowski, Ziegler beobachteten in der Leber-Cirrhosis (als Folgeerscheinung der Adrenalininjektionen) und ausserdem noch Nekrose; letztere konnte auch ich zweimal feststellen, es war das aber nicht eine Folge der Injektionen, wie diese Autoren bei ihren Tieren annehmen, sondern vielmehr eine Folge der häufig beobachteten Coccidienkrankheit, welche auch die Wucherung des Bindegewebes in der Leber hervorrief.[4]

Im allgemeinen also haben meine Versuche bezüglich der Erzeugung von Adrenalinerkrankung zu einem negativen Resultate geführt. Warum es so ist, dass alle anderen die Calcifikation und Nekrose der Media der Aorta beobachten konnten, mir aber bei meinen Versuchen dieses nicht gelungen ist, kann ich nicht feststellen. Man könnte vielleicht annehmen, dass das Präparat, welches ich injizierte, nicht wirkungsvoll genug war; aber gegen diesen Vorwurf spre-

4. R. Pfeiffer, Coccidienkrankheit der Kaninchen. Berlin 1892.

chen 1) die klinischen Erscheinungen, welche nach der Einspritzung eingetreten sind d. h. Dyspnoë, Lähmung, Erstarrung usw. und sogar plötzlicher Tod. (Nebenbei sei bemerkt, dass ich die Behauptungen Scheidemandels, der Tod trete infolge von Luftembolie ein, für nicht zutreffend halte, denn, wenn auch eine Luftblase in der Injektionsspritze bliebe, wäre sie so klein, dass sie keinen Einfluss haben könnte. Ebenfalls konnte ich nicht degenerative Systemerkrankungen des Lendenmarkes beobachten, was Külbs nach dem plötzlichen Tode gefunden hat.) 2) Waren auch die anatomisch-pathologischen Befunde in allen anderen Organen fast die gleichen wie bei den anderen Forschern und auch die Veränderungen in der Aorta selbst — Streckung der elastischen Fasern, Aneurysma dissecans, — zeigen die Wirkung des Präparats. Auch haben manche andere Autoren (z. B. Külbs) dasselbe Präparat injiziert und dabei ist die Mediaerkrankung hervorgetreten.

Wenn wir unsere Ergebnisse überblicken wollen, so sehen wir zwei wichtige Momente, in denen wir mit anderen Forschern nicht übereinstimmen:

1) In unseren Versuchen ist keine Mediaverkalkung der Aorta vorgekommen und 2) während die Kaninchen bei Versuchen von anderen Forschern stark abgemagerten und an Gewicht abnahmen, haben unsere Kaninchen sogar am Gewicht zugenommen. Andererseits aber hat schon Fischer mitgeteilt, dass er Mediaverkalkung auch bei Kaninchen, welchen kein Extrakt injiziert war, die aber in kachektischen Zustand gewesen waren, beobachtet hat. So drängte sich uns der Gedanke ob nicht die Abmagerung von Versuchstieren ein prädisponierendes Moment für Mediaerkrankung darbiete und bei schlecht gefütterten und in ihrer Bewegungsfreiheit gehemmten Tieren leichter diese Erkrankung vorkommen könne.[5]

5. Neulich hatte auch Korányi bemerkt, dass mit Rüben gefütterte Tiere grössere Widerstandsfähigkeit gegen die Nebennierenextraktinjektionen besitzen, als die mit Hafer gefütterten.

Wir haben leider solche Kontrollversuche nicht durchgemacht und deshalb können wir nicht feststellen ob es wirklich bei Experimenten mit Tieren, welche schlechter Fütterung ev. dem Hunger unterworfen wären, der Fall sei, dass ausser den von verschiedenen Forschern erwähnten anderen Momenten — Blutdrucksteigerung, Toxicität oder sogar nervösen Einflüssen (Ziegler) — auch die Kachexie (die nicht durch Einspritzungen, sondern durch Hunger verursacht worden war) in Betracht kommt. Wir glauben auch, dass es von Nutzen wäre, wenn die sich mit der Frage der Adrenalininjektion beschäftigten Forschern dieses Moment berücksichtigen wollten. Sehr erwünscht wäre es auch, wie man auch aus diesen Versuchen sieht, wenn die Forscher die in den Arbeiten meist völlig fehlenden Angaben über Fütterung und Haltung seiner Versuchstiere künftig genau angeben würden, da die allgemeinen Lebensbedingungen für alle pathologischen Prozesse in ihrer Entwicklung und Ausbreitung im Organismus von fundamentaler Bedeutung sind.

Es sei mir gestattet, Herrn Professor Dr. Kaiserling für die gütige Förderung dieser Arbeit, die unter seiner Aufsicht und Leitung entstanden ist, sowie für die liebenswürdige Durchsicht derselben meinen besten und tiefgefühlten Dank auszusprechen. Auch Herrn Geh. Medizinalrat Prof. Dr. Orth bin ich zu grossem Dank verpflichtet für die gütige Ueberlassung des Materials zu dieser Arbeit und für die Uebernahme derselben.

Literaturverzeichnis.

1) P. Boveri, a. Ueber die Wirkung des Jods auf das durch Adrenalin erzeugte Atherom der Aorta. D. med. Wochenschr., 31. V. 1906.
   b. Contributo allo studio degli ateromi aortici sperimentali, Clincia Med. Italiana No. 1. 1906 (unzugänglich).
   c. Ateroma aortico sperimentale da tabacco. Gaz. degli ospidali 1905 No. 64 (unzugänglich).
2) L. Braun, Zur Frage der Arteriosklerose nach intravenöser Adrenalinzufuhr. Münch. med. W. 1905 No. 11. (Aus der Wiener med. Ges.)
3) Erb (jun.), Ueber experimentelle Erzeugung von Arteriosklerose bei Tieren. Kongress f. innere Med., Leipzig 1904.
4) Erb (jun.), Experimentelle und histologische Studien über Arterienerkrankungen nach Adrenalininjektionen, Arch. f. exper. Path. 1905. Bd. 53 H. 3.
5) Erb, Ueber Arterienerkrankungen nach Adrenalininjektionen, Münch. med. W. 1905 No. 17 (aus naturmed. Ver. Heidelberg).
6) Erb, Ueber Gehirnblutungen beim Kaninchen nach Adrenalininjektion. 7. Suppl. Ziegl. Beitr., Festschrift für Arnold 1905.
7) B. Fischer, Experimentelle Arterienerkrankungen durch Adrenalininjektionen, Münch. med. W. 1905 No. 1.
8) B. Fischer, Ueber Arterienerkrankungen nach Adrenalininjektionen, Kongress f. innere Med., Wiesbaden 1905.
9) Frey, Beiträge zur Kenntnis der Adrenalinwirkung, Münch. med. W. 1905 No. 46.
10) Hedinger, Ueber experimentelle durch Adrenalin und Haemostasin erzeugte Arterienerkrankungen bei Kaninchen, Korrespondenzbl. f. schweiz. Aerzte 1905 No. 20.
11) O. Josué, Athérome aortique expérimentelle par injections répétées d'adrénaline dans les reines
   a. La presse médicale 1903, 18. XI.
   b. Compt. rend. de la Soc. Biol. 1903.

12) O. Josué, Les capsules surrénales dans trois cas de l'athérome artériel. Bull. de la Soc. méd. des hôpit. de Paris 1904, 25. XI.
13) O. Josué, Athérome arterieléet artériosclérose. La presse med. 1904, 4. V.
14) O. Josué, Pathogénie de l'athérome artériel, Congrès franç. de méd. 1904.
15) Külb, Experimentelle Studien über die Wirkung des Nebennierenextraktes, Arch. f. exper. Path. 1905, Bd. 53 H. 2.
16) Külb, Experimentelles über Nebennierenextrakte, Kongress f. inn. Med. in Wiesbaden, 1905.
17) Loeper, L'action de l'adrénaline sur l'appareil cardiovasculaire et sur la capsule surrénale, Soc. de Biol. 1903, 21. XI.
18) Marini, Ueber Arterienatheromatose bei experimentellen Adrenalininjektionen und über die Pathogenese der Arterienatheromatose im allgemeinen, Gaz. de ospt. 1905 No. 22 (im Orig. unzugängl. zit. nach Münch. med. W. 1905, 1. VIII).
19) Mironscu, Beitrag zur Wirkung des Adrenalins und des Euphtalmins auf den Blutdruck bei Kaninchen, Therap. M. H., Jan. 1906.
20) Sturli, Gefässveränderungen nach Injektionen von Methylamino-Acetobrenzkatechin, Münch. med. W. 1905.
21) Rzentkowski, Atheromatosis aortae bei Kaninchen nach intravenöser Adrenalininjektion, Berlin. klin. W. 1904 No. 31.
22) Scheidemandel, Ueber die durch Adrenalininjektionen zu erzeugende Aortenverkalkung des Kaninchens, Virch. Arch. 1905, Bd. 181 H. 2.
23) Kurt Ziegler, Ueber die Wirkung intravenöser Adrenalininjektionen auf das Gefässsystem und ihre Beziehung zur Arteriosklerose, Zieglers Beitr. 1905, Bd. 38 H. 1.
24) Korányi, Ueber die Wirkung des Jods auf die durch Adrenalin erzeugte Arterionekrose, D. med. W. 1906 No. 17.

Von anderen von mir in dieser Arbeit benutzten Arbeiten sind die wichtigsten (ausser S. Möller, welchen ich oben erwähnt habe) folgende:

E. Morel, L'adrémaline, Le progr. méd. 1903.
Hultgren u. Andersson, Studien zur Physiologie und Anatomie der Nebennieren, Leipzig 1899.
Chvostek, Pathologische Physiologie der Nebennieren, Ergebn. d. allgem. Path. u. path. An., Lubarsch u. Ostertag, 9. Jahrg., II. Abt. 1905.
Neusser, Die Erkrankungen der Nebennieren, Wien 1897, Spez. Path. u. Ther.. herausgegeben von Nothnagel.

R. Oppenheim, Les capsules surrenales, Paris 1902.
Jores, Wesen u. Entwicklung der Arteriosklerose, Wiesbaden 1903.
Ausserdem Handbücher von Kölliker, Orth, Ziegler, Zülzer und Ziemssen.

Thesen.

I.

Arteriosklerose ist eine Arterienerkrankung, welche sich ebenso in grossen, wie auch in kleinen Arterien befindet.

II.

Bei jugendlichen Individuen kann Arteriosklerose vorkommen.

III.

Es ist immer erwünscht bei Morbus Addisonii die Behandlung mit Nebennierenpräparaten zu versuchen.

Lebenslauf.

Ich, Josef Handelsman, mosaischer Konfession, bin im Jahre 1883 in Warschau als Sohn des Dr. med. Julian Handelsman, prakt. Arzt in Warschau, geboren. Wissenschaftliche Vorbildung habe ich im 5. Warschauer Gymnasium erhalten. Im Dezember 1901 bin ich in die Warschauer Universität eingetreten, welche ich im Februar 1905 verlassen musste. Ostern 1905 bin ich an der Universität zu Wien immatrikuliert, wo ich ein Sommersemester studiert habe. Am 20. Oktober 1905 wurde ich in der Königl. Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin immatrikuliert. Während meiner Studienzeit in Berlin besuchte ich Vorlesungen, Kliniken und Kurse bei folgenden Herren: Beitzke, Blumreich, Greef, Heubner, Horstmann, Kaiserling, Lassar, Lesser, v. Michel, M. Michaelis, Olshausen, Pels-Leusden, Rubner, Senator Waldeyer, Ziehen.

Allen meinen Lehrern spreche ich an dieser Stelle meinen aufrichtigsten Dank aus.

-88